



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

سنتز، مطالعه داکینگ مولکولی و بررسی اثر سیتوتوکسیک دو ترکیب
هوموایزوفلاوونوئید دارای گروه مورفولینواتوکسی بر روی دو رده سلولی
HT-29 و 3T3

توسط:

فاطمه عابدی نژاد

اساتید راهنما:

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر علی اسدی پور

دکتر طوبی اسلامی نژاد



Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:

**Synthesis, molecular docking study and evaluation of the cytotoxicity
effect of two homoisoflavonoid substances containing
morpholinoethoxy moiety on the HT-29 and 3T3 cell lines**

By:

Fatemeh Abedinezhad

Supervisors:

Dr. Yaghoub Pourshojaei

Dr. Ali Asadipour

Dr. Toubia Eslaminejad

Winter 2020

Thesis No: 1250



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

اظهارنامه

اینجانب: فاطمه عابدی نژاد با شماره دانشجویی: ۹۳۲۶۱۳۰۴۹ متعهد می شوم

| | | | | | | |
|--|-------|----|-----|------------|-----|--------|
| موارد | مذکور | در | این | پایان نامه | تحت | عنوان: |
| <u>سنتز و جداسازی و شناسایی ترکیبات فنلی و سولفونیل از برگ گیاه دارویی <i>Commersonia bartramia</i> L.</u> | | | | | | |
| <u>معمولاً به نام <i>Commersonia bartramia</i> L. و <i>Hyptis</i> و <i>3,4</i></u> | | | | | | |

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر یعقوب پورحاجی حاصل فعالیت های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان نامه را به عهده می گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان نامه (شامل فرمول ها، توابع کتابخانه ای، نرم افزارها، سخت افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع صلاحیت استاد راهنمای اول در متن پایان نامه اعمال گردیده است.

نام دانشجو:

فاطمه عابدی نژاد

تاریخ و امضاء:

۹۹/۱۰/۳۰

نام استاد راهنمای اول:

دکتر یعقوب پورحاجی
تاریخ و امضاء:
۹۹/۱۰/۳۰

خلاصه

مقدمه: شیمی درمانی یکی از متداول‌ترین روش‌های موجود در بهبود سرطان است. مقاومت در برابر داروهای ضدسرطان مانعی در شیمی درمانی موفق سرطان است. از این رو تحقیقات در این زمینه برای کشف داروهای جدید ضروری است. هوموایزوفلاوونوئیدها محصولات طبیعی شناخته شده‌ای هستند که طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های دارویی را در اختیار دارند. از این رو، سنتز و ارزیابی سمیت سلولی هموئیزوفلاوونوئیدهای حاوی گروه مورفولینواتوکسی و همچنین داکینگ مولکولی ترکیبات سنتز شده در نظر گرفته شده است.

روش کار: سنتز ۷-مورفولینواتوکسی هوموایزوفلاوونوئید از طریق روش سه مرحله‌ای شامل واکنش SN2 ترکیب ۷-هیدروکسی کرومانین با هیدروکلرید مورفولینواتیل کلراید در محیط پایه و شرایط رفلاکس و میعان آلدول تهیه شد. واسطه اخیر با آلدئیدهای موردعلاقه در حضور HCl گازی در اتانول و ۵ NaOH درصد ساختار محصولات با استفاده از تکنیک‌های IR، ^{13}C NMR و ^1H NMR تأیید شد. در ادامه سمیت سلولی محصولات نهایی بر روی رده‌های سلولی HT-29 و 3T3 بررسی شد. برای ارزیابی حالت اتصال ترکیبات با پروتئین توبولین، شبیه‌سازی اتصال با استفاده از نرم‌افزار MOE انجام شد.

نتایج: دو ترکیب مورفولینواتوکسی هوموایزوفلاوونوئید تهیه شده در ارزیابی سمیت سلولی این ترکیبات فعالیت‌های رضایت بخشی را نشان داده است. نتایج مطالعات داکینگ مولکولی، انرژی اتصال قابل قبولی را نشان داده اند ($\Delta a = -7/3727$ & $\Delta b = -7/6838$ Kcal/mol).

نتیجه‌گیری: ترکیب 4b دارای سمیت سلولی بالاتر از 4a در برابر رده‌های سلولی HT-29 و 3T3 است. در نتایج سیلیکو به دست آمده از آزمایش‌های آزمایشگاهی را تأیید کرد و نتایج حاصل از

داکینگ مولکولی نشان داد که ترکیب 4b از طریق برهمکنش‌های هیدروژنی و هیدروفوبیک با

اسیدهای آمینه موجود در جایگاه اتصال پروتئین توبولین می‌توانند باعث مهار آن گردند.

کلمات کلیدی: داکینگ مولکولی، سنتز، اثر سیتوتوکسیک، هوموایزوفلاوونوئید، مورفولینواتوکسی.

Abstract

Introduction: Chemotherapy is one of the most common methods available for the cure of cancer. Resistance to anti-cancer drugs is a barrier to successful cancer chemotherapy. Therefore investigation in this area is necessary for discovery of new drugs. Homoisoflavonoids are well known as natural products that possess wide range of pharmacological activities. Hence, synthesis and cytotoxicity assessment of homoisoflavonoids containing of morpholinoethoxy moiety were taken into consideration as well as their molecular docking simulation.

Methods: Two 7-morpholinoethoxyhomoisoflavonoid compounds were synthesized via a three steps procedure including SN2 reaction of 7-hydroxychromanine with morpholinoethylchloride hydrochloride in the basic media and reflux condition, and aldol condensation of recent intermediate with favorite aldehydes in the presence of gaseous HCl in ethanol, and neutralization with NaOH 5%. Structure of products was confirmed using IR, ¹³CNMR, and ¹HNMR techniques. Cytotoxicity activities of final products were assessed on HT-29 and 3T3 cell lines. To evaluate the binding mode of compounds with tubulin protein, docking simulation was performed using MOE software.

Result: Two morpholinoethoxyhomoisiflavonoides were prepared with moderate to good. Yield Cytotoxicity evaluation of these compounds showed satisfactory activities. Docking results demonstrated acceptable binding energies (4a= -7.3727 and 4b= -7.6838 Kcal/mol).

Conclusion: The results showed that compound 4b has a higher cytotoxicity than 4a against HT-29 and 3T3 cell lines. The *in silico* results confirmed the results obtained by *in vitro* experiments and The results of molecular docking showed that compound 4b, by hydrogen and hydrophobic interactions with amino acids at the tubulin protein binding site, could inhibit it..

Keywords: Molecular docking, Synthesis, Cytotoxic effect, Homoisoflavonoids, Morpholinoethoxy

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|------------|----------------|
| I..... | خلاصه |
| III..... | Abstract |
| IV | فهرست مطالب |
| VII..... | فهرست جدول‌ها |
| VIII | فهرست شکل‌ها |
| IX | فهرست نمودارها |

فصل اول: مقدمه

| | |
|--------|------------------------|
| ۲..... | ۱-۱- پیشگفتار و هدف |
| ۳..... | ۲-۱- داکینگ مولکولی |
| ۸..... | ۳-۱- هموایزوفلاوونوئید |
| ۹..... | ۴-۱- اثر سیتوتوکسیک |

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

| | |
|---------|--------------------------------------|
| ۱۳..... | ۱-۲- مواد شیمیایی مورد استفاده |
| ۱۴..... | ۲-۲- وسایل و دستگاه‌های مورد استفاده |
| ۱۴..... | ۳-۲- رده‌های سلولی مورد استفاده |
| ۱۴..... | ۴-۲- سنتز ترکیبات |
| ۱۶..... | ۵-۲- روش تعیین نقطه ذوب |
| ۱۶..... | ۶-۲- آزمون سمیت سلولی |

- ۱۶-۲-۱- روش شمارش سلولی ۱۶
- ۱۷-۲-۲- روش پاساژ سلولی ۱۷
- ۱۷-۲-۳- روش غیر فعال کردن سرم جنین گاوی (FBS) ۱۷
- ۱۷-۲-۴- روش انجماد سلولی ۱۷
- ۱۸-۲-۵- روش ذوب سلولی ۱۸
- ۱۸-۲-۶- روش بررسی سمیت سلولی ۱۸
- ۱۹-۲-۷- مطالعه داکینگ ۱۹
- ۲۰-۲-۷-۱- آماده سازی لیگاندها و تهیه بانک ساختارهای مولکولی ۲۰
- ۲۲-۲-۷-۲- پیدا کردن آنزیم مربوطه و آماده سازی آن ۲۲
- ۲۳-۲-۷-۳- انجام داکینگ ۲۳
- ۲۴-۲-۷-۴- دریافت تصاویر و داده ها تحلیلی ۲۴

فصل سوم: نتایج

- ۲۷-۳-۱- نتایج شیمیایی ترکیبات سنتز شده ۲۷
- ۲۸-۳-۲- فعالیت سمیت سلولی ترکیبات ۲۸
- ۲۹-۳-۳- نتایج حاصل از داکینگ ترکیبات ۲۹

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

- ۳۳-۴-۱- بحث کلی ۳۳
- ۳۶-۴-۲- نتیجه گیری ۳۶
- ۳۶-۴-۳- پیشنهادات ۳۶

منابع

۳۸ منابع

منابع

- [1] Amirkhah R, Naderi-Meshkin H, Mirahmadi M, Allahyari A, Sharifi HR. Cancer statistics in Iran: Towards finding priority for prevention and treatment. **Cancer Press** 2017; 3:27-38.
- [2] Rahmani-Nezhad S, Safavi M, Pordeli M, Ardestani SK, Khosravani L, Pourshojaei Y, *et al.* Synthesis, *in vitro* cytotoxicity and apoptosis inducing study of 2-aryl-3-nitro-2*H*-chromene derivatives as potent anti-breast cancer agents. **Eur J Med Chem** 2014; 86:562-9.
- [3] Shafigh E, Siadati S, Shefaei S. The epidemiological study of cancer in hospitals of Babol Medical University, 1990-2002. **J Babol Univ Med Sci** 2005; 7:73-8.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. **CA Cancer J Clin** 2019; 69:7-34.
- [5] Sani NA, Garan MS, Nasiri MG, Setayesh Y. The effect of active and passive smoking associated with breast cancer. **J Babol Univ Med Sci** 2005; 7:63-8.
- [6] Mousavi S, Asri M. Educational requirements of patients with cancer during chemotherapy and radiotherapy for their self-care. **J Babol Univ Med Sci** 2003; 5:17-20.
- [7] Shafigh E, Abdolazimi Y, Shafaei S, HajiAhmadi M. Expression of p53, p27kip1 and ki-67 in gastric cancer and their correlation with clinicohistopathologic parameters in shahid beheshti hospital. **J Babol Univ Med Sci** 2007; 9:7-14.
- [8] Kumar V, Nayak SK. Homoisoflavonoids: isolation, chemical synthesis strategies and biological activities. **J Pharm Sci Res** 2020;12:1046-55.
- [9] Al Nakib T, Bezjak V, Meegan M, Chandy R. Synthesis and antifungal activity of some 3-benzylidenechroman-4-ones, 3-benzylidenethiochroman-4-ones and 2-benzylidene-1-tetralones. **Eur J Med Chem** 1990; 25:455-62.
- [10] Li N, Zhang J-Y, Zeng K-W, Zhang L, Che Y-Y, Tu P-F. Anti-inflammatory homoisoflavonoids from the tuberous roots of *Ophiopogon japonicus*. **Fitoterapia** 2012; 83:1042-5.
- [11] Tait S, Salvati AL, Desideri N, Fiore L. Antiviral activity of substituted homoisoflavonoids on enteroviruses. **Antiviral Res** 2006; 72:252-5.

- [12] Pourshojaei Y, Gouranourimi A, Hekmat S, Asadipour A, Rahmani-Nezhad S, Moradi A, *et al.* Design, synthesis and anticholinesterase activity of novel benzylidenechroman-4-ones bearing cyclic amine side chain. **Eur J Med Chem** 2015; 97:181-9.
- [13] Shamsimeymandi R, Pourshojaei Y, Eskandari K, Mohammadi-Khanaposhtani M, Abiri A, Khodadadi A, *et al.* Design, synthesis, biological evaluation, and molecular dynamics of novel cholinesterase inhibitors as anti-Alzheimer's agents. **Arch Pharm** 2019; 352:1800352.
- [14] Pourshojaei Y, Eskandari K, Asadipour A. Highly significant scaffolds to design and synthesis cholinesterase inhibitors as anti-alzheimer agents. **Mini Rev Med Chem** 2019; 19:1577-98.
- [15] McPherson DD, Cordell GA, Soejarto DD, Pezzuto JM, Fong HH. Peltogynoids and homoisoflavonoids from caesalpinia pulcherrima. **Phytochemistry** 1983; 22:2835-8.
- [16] Wang G, Liu W, Gong Z, Huang Y, Li Y, Peng Z. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new chalcone derivatives containing diaryl ether moiety as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors. **Bio Chem** 2020; 95:103565.
- [17] Yang Z-M, Huang J, Qin J-K, Dai Z-K, Lan W-L, Su G-F, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel 1-hydroxyl-3-aminoalkoxy xanthone derivatives as potent anticancer agents. **Eur J Med Chem** 2014; 85:487-97.
- [18] Asadipour A, Shams Z, Eskandari K, Moshafi M-H, Faghih-Mirzaei E, Pourshojaei Y. Efficient, straightforward, catalyst-free synthesis of medicinally important S-alkyl/benzyl dithiocarbamates under green conditions. **Res Chem Intermed** 2018; 44:1295-304.
- [19] Eskandari K, Pourshojaei Y, Haghani F, Shabani M, Asadipour A. Synthesis, and molecular modeling of bis (3-(piperazine-1-yl) propyl) tungstate (BPPT) nanoparticles, and its first catalytic application for one-pot synthesis of 4*H*-chromene derivatives. **Heliyon** 2019; 5:e02426.
- [20] Pourshojaei Y, Abiri A, Eskandari K, Haghighijoo Z, Edraki N, Asadipour A. phenoxyethyl piperidine/morpholine derivatives as pAS and cAS inhibitors of cholinesterases: insights for future Drug Design. **Sci Rep** 2019; 9:1-19.

- [21] Pourshojaei Y, Eskandari K, Elhami E, Asadipour A. Molybdenum oxide nanoparticles as recyclable heterogeneous catalyst for synthesis of arylidene ethyl cyanoacetates. **J Nanosci Nanotechnol** 2019; 19:5965-73.
- [22] Wadood A, Ahmed N, Shah L, Ahmad A, Hassan H, Shams S. *In silico* drug design: an approach which revolutionarised the drug discovery process. **Drug Des Devel** 2013; 1:3.
- [23] Novikov FN, Chilov GG. Molecular docking: theoretical background, practical applications and perspectives. **Mendeleev Commun** 2009;5:237-42.
- [24] Reddy NM, Kleeberger SR, Kensler TW, Yamamoto M, Hassoun PM, Reddy SP. Disruption of Nrf2 impairs the resolution of hyperoxia-induced acute lung injury and inflammation in mice. **J Immunol** 2009; 182:7264-71.
- [25] Röhrig UF, Majjigapu SR, Grosdidier Al, Bron S, Stroobant V, Pilotte L, *et al.* Rational design of 4-aryl-1, 2, 3-triazoles for indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 inhibition. **J Med Chem** 2012; 55:5270-90.
- [26] Joseph-McCarthy D. Computational approaches to structure-based ligand design. **Pharmacol Ther** 1999; 84:179-91.
- [27] Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. Software for molecular docking: a review. **Biophys Rev** 2017; 9:91-102.
- [28] de Azevedo Jr WF. **Docking screens for drug discovery**. NewYork: Springer, 2019: 21-42.
- [29] Vilar S, Cozza G, Moro S. Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery. **Curr Top Med Chem** 2008; 8:1555-72.
- [30] Qiao Y, Guo S. Concise applications of molecular modeling software-MOE. **Comput Appl Chem** 2005; 2:157-60.
- [31] Taha M, Rahim F, Ullah H, Wadood A, Farooq RK, Shah SAA, *et al.* Synthesis, *in vitro* urease inhibitory potential and molecular docking study of benzofuran-based-thiazolidinone analogues. **Sci Rep** 2020; 10:1-8.
- [32] Taj S, Ashfaq UA, Aslam S, Ahmad M, Bhatti SH. Alpha-glucosidase activity of novel pyrazolobenzothiazine 5, 5-dioxide derivatives for the treatment of diabetes mellitus. *In vitro* combined with molecular docking approach. **Biologia** 2019; 74:1523-30.

- [33] Attique SA, Hassan M, Usman M, Atif RM, Mahboob S, Al-Ghanim KA, *et al.* A molecular docking approach to evaluate the pharmacological properties of natural and synthetic treatment candidates for use against hypertension. **Int J Environ Res Public Health** 2019; 16:923.
- [34] Pradeepkiran JA, Reddy PH. Structure based design and molecular docking studies for phosphorylated tau inhibitors in Alzheimer's disease. **Cells** 2019; 8:260.
- [35] Abegaz BM, Kinfé HH. Naturally occurring homoisoflavonoids: phytochemistry, biological activities, and synthesis (Part II). **Nat Prod Commun** 2019; 14:1934578X19845813.
- [36] Castelli M, López S. **Homoisoflavonoids: occurrence, biosynthesis, and biological activity. Studies in natural products chemistry.** USA: Elsevier, 2017: 315-54.
- [37] Wang Y, Liu F, Liang Z, Peng L, Wang B, Yu J, *et al.* Homoisoflavonoids and the antioxidant activity of *Ophiopogon japonicus* root. **Iran J Pharm Res** 2017; 16:357.
- [38] Asadipour A, Pourshojaei Y, Eskandari K, Foroumadi A. A short synthesis of 7-amino alkoxy homoisoflavonoides. **RSC advances** 2017; 7:446-80.
- [39] Tournebise J, Sapin-Minet A, Bartosz G, Leroy P, Boudier A. Pitfalls of assays devoted to evaluation of oxidative stress induced by inorganic nanoparticles. **Talanta** 2013; 116:753-63.
- [40] Aslantürk ÖS. **In vitro cytotoxicity and cell viability assays: principles, advantages, and disadvantages,** USA: InTech, 2018:42-51.
- [41] Ishiyama M, Tominaga H, Shiga M, Sasamoto K, Ohkura Y, Ueno K. A combined assay of cell viability and *in vitro* cytotoxicity with a highly water-soluble tetrazolium salt, neutral red and crystal violet. **Biol Pharm Bull** 1996; 19:1518-20.
- [42] Taşkin A, Ulus H, Taşkin S, Tarakçıoğlu M. Tetrazolium-based cytotoxicity tests may not always reflect accurate results. **J Harran Uni Med** 2020; 17.
- [43] Śliwka L, Wiktorska K, Suchocki P, Milczarek M, Mielczarek S, Lubelska K, *et al.* The comparison of MTT and CVS assays for the assessment of anticancer agent interactions. **PloS one** 2016; 11:e0155772.
- [44] Pourshojaei Y, Jadidi M-H, Eskandari K, Foroumadi A, Asadipour A. An eco-friendly synthesis of 4-aryl-substituted pyrano-fused coumarins as potential pharmacological active heterocycles using molybdenum oxide nanoparticles as an effective and recyclable catalyst. **Res Chem Intermed** 2018; 44:4195-212.

[45] Eslaminejad T, Nematollahi-Mahani SN, Ansari M. Cationic β -cyclodextrin–chitosan conjugates as potential carrier for pmcherry-c1 gene delivery. **Mol Biotechnol** 2016; 58:287-98.

[46] Eslaminejad T, Nematollahi-Mahani SN, Ansari M. Synthesis, characterization, and cytotoxicity of the plasmid EGFP-p53 loaded on pullulan–spermine magnetic nanoparticles. **J Magn Magn Mater** 2016; 402:34-43.

[47] Mabkhot YN, Aldawsari FD, Al-Showiman SS, Barakat A, Hadda TB, Mubarak MS, *et al.* Synthesis, bioactivity, molecular docking and POM analyses of novel substituted thieno[2,3-b]thiophenes and related congeners. **Molecules** 2015;20:1824-41.

[48] Aly OM, Beshr EA, Maklad RM, Mustafa M, Gamal-Eldeen AM. Synthesis, cytotoxicity, docking study, and tubulin polymerization inhibitory activity of novel 1-(3,4-dimethoxyphenyl 3,4,5)-5-trimethoxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxanilides. **Arch Pharm** 2014; 347:658-67.

[49] Tutorials MOE version. (The Molecular Operating Environment), software available. 2015.

[۵۰] پورشجاعی، ی. طراحی، سنتز و بررسی اثرات مهار کولین استراز و ضدآلزیمری مشتقات جدید

۳- بنزیلیدین-۷-آمینو آلکوکسی ۲،۳- دی هیدروکرومن-۴-اون [پایان نامه دکتری] تهران: دانشگاه

علوم پزشکی تهران، ۱۳۹۴، ۴۰-۳۵.

[51] Rosa GP, Seca AML, Barreto MdC, Silva AMS, Pinto DCGA. Chalcones and flavanones bearing hydroxyl and/or methoxyl groups: synthesis and biological assessments. **Appl Sci** 2019; 9:2846.

[52] Bukhari SNA, Kumar GB, Revankar HM, Qin H-L. Development of combretastatins as potent tubulin polymerization inhibitors. **Bioorg Chem** 2017;72:130-47.

[53] Schwikkard SL, Whitmore H, Corson TW, Sishtla K, Langat MK, Carew M, *et al.* Antiangiogenic activity and cytotoxicity of triterpenoids and homoisoflavonoids from massonia pustulata and massonia bifolia. **Planta Med** 2018; 84:638-44.

[54] Im Lee J, Oh JH, Kong C-S, Seo Y. Evaluation of anti-adipogenic active homoisoflavonoids from Portulaca oleracea. **Z Naturforsch C** 2019;74:265-73.

- [55] Xu X, Cheng K, Cheng W, Zhou T, Jiang M, Xu J. Isolation and characterization of homoisoflavonoids from *Dracaena cochinchinensis* and their osteogenic activities in mouse mesenchymal stem cells. **J Pharm Biomed Anal** 2016; 129:466-72.
- [56] Yempala T, Sriram D, Yogeewari P, Kantevari S. Molecular hybridization of bioactives: synthesis and antitubercular evaluation of novel dibenzofuran embodied homoisoflavonoids via Baylis–Hillman reaction. **Bioorg Med Chem Lett** 2012; 22:7426-30.
- [57] Sharma S, Patial V, Singh D, Sharma U, Kumar D. Antimicrobial homoisoflavonoids from the rhizomes of *Polygonatum verticillatum*. **Chem Biodivers** 2018; 15:e1800430.
- [58] Whitmore H. Natural and synthetic homoisoflavonoids as inhibitors of ocular angiogenesis: University of Surrey; 2018: 121-130.
- [59] Kamal A, Viswanath A, Ramaiah MJ, Murty JNSRC, Sultana F, Ramakrishna G, *et al.* Synthesis of tetrazole–isoxazoline hybrids as a new class of tubulin polymerization inhibitors. **Med Chem Comm** 2012; 3:1386-92.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم فاطمه عابدی نژاد دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره ۱۲۵۰

تحت عنوان:

سنتز، مطالعه الکترونیک مولکولی و بررسی اثر سینتیک و ترکیب هوموایزوفلاوونوئید دارای گروه مورفولینواتوکی بر روی

دوره سلولی ۲۹-HfT و T۳۳

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر یعقوب پورشجاعی

دکتر علی اسدی پور

دکتر طوبی اسلامی نژاد

استاد (اساتید) مشاور:

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر احسان بهزاد بهنام

۲- دکتر عبدالرضا حسن زاده

در تاریخ ۹۹/۱۰/۳۰ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۸.۷۸
(با حروف) هیئت محترم داوران به تصویب رسید.

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده

محمدرضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه

۹۹/۱۰/۳۰

دکتر باقر امیرحیدری
رئیس دانشکده